

## НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ (ОБЗОР)

**Н. В. Болотова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, профессор, доктор медицинских наук; **М. С. Курдиян** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии; **Н. В. Филина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, доктор медицинских наук.

## NEUROENDOCRINE MECHANISMS OF REGULATION OF EATING BEHAVIOR (REVIEW)

**N. V. Bolotova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, Professor, DSc; **M. S. Kurdiyanyan** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology; **N. Yu. Filina** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, DSc.

Дата поступления — 08.07.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Болотова Н. В., Курдиян М. С., Филина Н. Ю.** Нейроэндокринные механизмы регуляции пищевого поведения (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 707–713.

В обзоре анализируются опубликованные данные о роли различных нейротрансмиттеров, гормонов, участвующих в формировании и нарушении пищевого поведения. Для поиска статей использовалась база PubMed, а также архивы журналов «ПедиатрЪ», «Медицина: теория и практика «Окружающая среда и энергетическое поведение», «Проблемы эндокринологии», «Современные технологии в медицине», «Российский кардиологический журнал», «Universum: медицина и фармакология», «Вопросы детской диетологии», Курского научно-практического вестника «Человек и его здоровье». В обзоре литературы использовано 49 источников литературы, статьи опубликованы в период с 2004 по 2020 г.

**Ключевые слова:** ожирение, нейротрансмиттеры, гормоны, пищевое поведение,

**Bolotova NV, Kurdiyanyan MS, Filina NYu.** Neuroendocrine mechanisms of regulation of eating behavior (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 707–713.

The review analyzes the published data on the role of various neurotransmitters, hormones involved in the formation and disturbance of eating behavior. To search for articles, the PubMed database was used, as well as the archives of the journals "Pediatrician", "Medicine: theory and practice" Environment and Energy Science", "Problems of Endocrinology", "Modern Technologies in Medicine", "Russian Journal of Cardiology", "Universum: Medicine and Pharmacology", "Questions of Children's Dietetics", Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". The literature review used 49 literature sources; articles were published in the period from 2004 to 2020.

**Keywords:** obesity, neurotransmitters, hormones, eating behavior.

**Введение.** Согласно докладу Комиссии по ликвидации детского ожирения от 27 марта 2017 г. на 70-й Всемирной Ассамблее здравоохранения, численность детей, имеющих избыток массы тела или ожирение, к 2015 г. составила 42 млн, и к 2025 г. может достигнуть 70 млн. Решение проблемы ожирения является одной из первоочередных задач современного здравоохранения [1].

Дисбаланс в нейроэндокринно-иммунном статусе способствует развитию метаболического синдрома, приводящего к развитию гиперхолестеринемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушению

толерантности к глюкозе, сахарному диабету (СД) 2-го типа, синдрому дыхательных расстройств (синдром ночного апноэ).

Детальное понимание механизмов регуляции энергообмена открывает возможность для разработки и оптимизации новых направлений в лечении ожирения.

**Цель** данного обзора — представить новые данные об особенностях нейроэндокринной регуляции пищевого поведения в норме и при развитии ожирения.

**Центральная нервная система (ЦНС) как ключевой регулятор пищевого поведения, роль различных нейропептидов в развитии ожирения.** Важная роль в регуляции пищевого поведения отводится состоянию дофаминергической и серотонинер-

гической систем. Дофамин относится к биогенным аминам, образующимся из аминокислоты тирозина. В организме человека дофамин синтезируется множеством органов и тканей: хромоаффинными клетками мозгового вещества надпочечников, дофамин-продуцирующими клетками поджелудочной железы, интрамуральными нейронами сердца. В ЦНС дофамин синтезируется в дугообразном ядре гипоталамуса, черной субстанции и вентральном поле покрышки, откуда образуются основные дофаминергические пути: nigrostriарный, обеспечивающий двигательную активность, мезокортикальный, отвечающий за процессы мотивации и эмоциональные реакции, и мезолимбический, задействованный в формировании чувства удовлетворенности и удовольствия. В настоящее время идентифицировано пять типов дофаминовых рецепторов: D1-D5, в ЦНС преимущественно представлены рецепторы D2, обладающие наибольшей чувствительностью к действию дофамина. Последний является одним из основных факторов внутреннего подкрепления и служит важной частью «системы вознаграждения» ЦНС. Повышенное потребление продуктов с высоким содержанием жиров и углеводов приводит к повышению уровня дофамина, оказывающего стимулирующее влияние на прием пищи.

Серотонин представляет собой моноамин, образующийся из аминокислоты триптофана путем ее последовательного 5-гидроксилирования ферментом 5-триптофангидроксилазой и превращением в 5-гидроксириптофан. Гематоэнцефалический барьер непроницаем для молекулы серотонина, и таким образом центральные и периферические серотонинергические системы функционально разделены. Около 90% серотонина синтезируется в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта, в ЦНС серотонин синтезируется серотонинергическими нейронами, сгруппированными в стволе головного мозга: варолиевом мосту и ядрах шва. Серотонин ЦНС оказывает свое влияние преимущественно на пищевое поведение за счет его стимулирующего влияния на центр пищевого насыщения и торможения центра голода.

Наиболее сильным стимулятором выработки серотонина в ЦНС является прием пищи, богатой углеводами. Этот механизм реализуется за счет возникающего на фоне приема пищи повышения уровня инсулина, который, иницируя катаболизм белка в периферических тканях, приводит к повышению уровня триптофана — основного источника для синтеза серотонина. Прием белковой пищи, несмотря на повышение уровня триптофана в крови, не вызывает выраженного повышения уровня серотонина в ЦНС. Предполагается, что поступление триптофана в ЦНС при приеме белковой пищи ослабевает в связи с одновременным поступлением в ЦНС других нейтральных аминокислот.

В ряде исследований показано, что пациенты с ожирением имеют дисфункцию как серотонин-, так и дофаминергической систем [2]. Механизмы развития пищевой зависимости сходны с таковыми при развитии наркомании, алкоголизма и реализуются через истощение серотониновой и дофаминовой систем [3–5].

H. J. Park, S. E. Lee, H. B. Kim в исследовании по изучению уровня сывороточного лептина, адипонектина, серотонина и оценкой кишечной микрофлоры у собак породы бигль установили, что уровень 5-гидроксириптофана спинномозговой жидкости

достоверно ниже в группе собак, имеющих ожирение [6].

При исследовании уровня серотонина плазмы крови у детей с ожирением, снизивших массу тела после 10-недельной программы модификации образа жизни, отмечалось сохранение его сниженных концентраций [7].

P. M. Johnson и P. J. Kenny установили, что у тучных крыс, склонных к компульсивному перееданию, отмечается снижение экспрессии дофаминовых рецепторов по сравнению с контрольной группой. Это обстоятельство позволило авторам высказать предположение о возникающих аддиктивных нейроадаптивных реакциях в «системе вознаграждения» на фоне чрезмерного потребления продуктов, богатых жирами и углеводами, приводящих к развитию компульсивного переедания [8]. Позднее J. A. Beeler, R. P. Faust и соавт. показали, что основной вклад снижения экспрессии рецепторов D2 в ЦНС при ожирении заключается в изменении физической активности, а не в индукции компульсивного переедания [9].

Дисфункция серотонинергической и дофаминергической систем может объяснить природу депрессивных расстройств, пониженного эмоционального фона у пациентов с ожирением. С этих позиций сохраняющаяся склонность к перееданию у пациентов с ожирением можно трактовать как стремление к восполнению дефицита моноаминов, отвечающих за получение чувства радости, счастья, удовольствия.

В настоящее время также активно изучается вопрос влияния периферической серотонинергической системы на состояние углеводного и липидного обмена. 5-гидроксириптофан может способствовать развитию ожирения у летучих мышей за счет ингибирования термогенеза, что подчеркивает важную роль периферического 5-гидроксириптофана в регуляции метаболических процессов, термогенеза и увеличении массы тела [10]. В исследовании H. Watanabe, T. Nakano, R. Saito с соавт. показано, что внутрибрюшинное введение 5-гидроксириптофана предотвращало развитие ожирения за счет повышения активности митохондрий и повышения энергетического обмена в скелетной мышце мышей, получающих высококалорийное питание [11].

Большое значение в регуляции энергетического баланса отводится нейропептиду Y и агути-родственному пептиду, обладающих выраженным орексигенным эффектом. Рецепторы нейропептида Y широко представлены в центральной и периферической нервной системе, а также постганглионарных симпатических волокнах, надпочечниках, мегакариocyтах и тромбоцитах. В настоящее время идентифицировано шесть типов рецепторов к нейропептиду Y (Y1-Y6), однако наиболее изученными и распространенными являются Y1- и Y2-типов.

Мыши, имеющие ожирение и нарушения углеводного обмена, демонстрируют усиленную экспрессию нейропептида Y в норадреналинергических нейронах [12]. Нокадаун нейропептида Y в дорсомедиальном ядре гипоталамуса у крыс OLETF, являющихся моделью животных, имеющих ожирение и инсулин-независимый СД, через аденоассоциированный вирус-опосредованного NPY-специфической shRNA (AAVshNPY) способствует снижению аппетита, массы тела и улучшению метаболических показателей [13]. Блок рецепторов Y1, Y2, Y5 у мышей приводит к повышению аппетита и увеличению массы тела, однако блокирование Y4-рецептора характеризуется снижением массы тела за счет жировой массы [14].

Естественным эндогенным антагонистом агути-родственного пептида выступает  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон, входящий в систему проопиомеланокортина. Последний является прогормоном и представляет собой сложный полипептид, состоящий из 241 аминокислоты, который служит источником для синтеза ряда биологически активных пептидов:  $\beta$ -липотропин, эндорфины и  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон — меланокортин. Влияние меланокортина на энергетический гомеостаз осуществляется за счет снижения аппетита, ускорения метаболизма жиров и уменьшения высвобождения инсулина из клеток поджелудочной железы. В настоящее время известно пять типов рецепторов меланокортина (MC1R — MC5R). Меланокортин проявляет наибольшую аффинность (сродство) к рецепторам MC4R и MC5R, и в меньшей степени к MC2R и MC3R [15].

Противоположность действия агути-родственного протеина и меланокортина подчеркивается их антагонистическим влиянием на нисходящие рецепторы меланокортина 4 (MC4R). Агути-родственный протеин — сильный антагонист MC3R и MC4R. Введение агониста рецептора MC4R с нивелирует явления гиперфагии, возникающие после введения нейропептида Y или на фоне мутации в локусе агути. Введение антагониста рецептора MC4R приводит к повышению аппетита у сытых животных [16].

A. Veharoglu, S. Turkmen, S. Terzioğlu обнаружили, что у детей, имеющих ожирение, уровень  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона ниже, чем у детей с недостаточной и нормальной массой тела ( $p > 0,05$ ), достоверных отличий между уровнем агути-родственного протеина у детей с ожирением и нормальной или недостаточной массой тела не выявлено [17]. Полученные результаты позволяют предполагать, что меланокортин обладает более выраженным влиянием в процессах регуляции потребления пищи.

Согласно литературным данным, агути-родственный пептид совместно с  $\alpha$ -меланоцитстимулирующим гормоном также регулируют мезокортиколимбический и мезостриарный пути дофаминергической системы, что указывает на сложность нейромедиаторных взаимодействий и их взаимозависимость в процессах регуляции пищевого поведения [18]. Дальнейший протеолиз пропиеломеланокортина приводит к образованию эндорфинов, которые совместно с энкефалинами и динорфинами образуют опиоидную систему, участвующую в регуляции пищевого поведения и метаболических процессах организма.

В ряде работ показано, что блокада  $\mu$ -,  $\kappa$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов как селективными, так и неселективными антагонистами опиоидных рецепторов приводит к снижению потребления пищи [19, 20]. Наиболее ярким представителем опиоидной системы является  $\beta$ -эндорфин. Известно, что уровень  $\beta$ -эндорфина плазмы крови неодинаков в различные периоды жизни человека: отмечена тенденция к его прогрессирующему повышению в препубертатный период и стабильным уровнем у взрослых, снижением у лиц пожилого возраста. Уровень  $\beta$ -эндорфина спинномозговой жидкости имеет тенденцию к прогрессирующему снижению в течение всей жизни, не зависящему от уровня  $\beta$ -эндорфина плазмы крови. Опиоидная система находится в тесной взаимосвязи с эндоканнабиноидной, серотонинергической и дофаминергической системами, которые в со-

вокупности обеспечивают формирование чувства удовольствия, удовлетворения и положительного подкрепления при приеме сладкой и жирной пищи. Взаимосвязь эндоканнабиноидной и опиоидных систем подтверждается нивелированием эффекта усиления аппетита на фоне стимуляции CB1R эндоканнабиноидных рецепторов на фоне введения налоксона — антагониста опиоидных рецепторов [21].

Эндоканнабиноидная система представлена каннабиноидными рецепторами CB1R и CB2R, широко представленными как в ЦНС, так и в периферических органах и тканях, анандамидом и 2-арахидонилглицерином, образующихся из арахидоновой кислоты в ЦНС. В отличие от множества нейромедиаторов и нейротрансмиттеров, анандамид и 2-арахидонилглицерин синтезируются по мере необходимости посредством рецептор-стимулируемого расщепления мембранных липидных прекурсоров. Эти транмиттеры высвобождаются из клеток немедленно после образования и быстро захватываются из внеклеточного пространства с помощью специфического механизма обратного захвата. Стимуляция эндоканнабиноидной системы оказывает орексигенный эффект за счет повышения мотивации к приему высокоуглеводной и жирной пищи. Ряд исследований также указывает на участие эндоканнабиноидной системы в патогенезе метаболических нарушений, приводящих к развитию СД 2-го типа и связанных с ним осложнений. Активация рецепторов CB1R в белой жировой ткани способствует усилению синтеза жирных кислот, усиливает накопление триглицеридов и уменьшает липогенез, в бурой жировой ткани — нарушает процессы окислительного фосфорилирования, в скелетной мышце — нарушает процессы утилизации глюкозы мышечной тканью, в печени — снижает чувствительность к инсулину вне зависимости от массы тела. Агонисты рецепторов CB2R потенцируют системное фоновое воспаление на фоне ожирения, инсулинорезистентность и стеатоз печени, в то время как на фоне дефицита этого рецептора отмечается улучшение чувствительности к инсулину. Гиперактивация эндоканнабиноидной системы, наблюдаемая при ожирении, может способствовать его дальнейшему прогрессированию как за счет усиления аппетита, так и за счет нарушения метаболических процессов [22].

Значительное внимание исследователей уделено роли орексинов в регуляции пищевого поведения и энергетического баланса. Система орексинов представлена нейропептидами, образующимися из общего источника препроорексина преимущественно в нейронах латерального гипоталамуса: орексином-А (гипокретин-1) и орексином-В (гипокретин-2), а также их рецепторами — OX1R и OX2R, широко представленными в центральной и периферической нервной системе, а также в периферических органах и тканях. Орексин-А действует на оба рецептора орексина (OX1R, OX2R), в то время как орексин-В избирательно действует только на OX2R. Внутривенное введение орексина А приводит к усилению аппетита у крыс, тогда как введение орексина В не оказывает подобного эффекта. Известно, что орексины являются глюкозозависимыми и активируются при снижении уровня глюкозы крови, реализация их эффектов также зависит от времени суток. Участие системы орексинов в регуляции пищевого поведения реализуется посредством стимуляции выработки нейропептида Y и торможению проопиомеланокортиновой системы.

Однако рядом исследований показано снижение экспрессии орексина на фоне ожирения, стимуляция выработки которого приводила к усилению расхода энергии без увеличения количества потребляемой пищи [23].

Исследованиями последних лет установлена значимость кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта в развитии ожирения. Кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт представляет собой нейропептид, синтезируемый в аркуатных, паравентрикулярных, вентромедиальных ядрах гипоталамуса, латеральной гипоталамической области, а также в других отделах ЦНС. Специфические рецепторы для кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта до настоящего времени не установлены. Кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт оказывает выраженное анорексигенное действие. Показано, что семьи, имеющие наследственную миссенс-мутацию гена *leu34phe*, регулирующего образование кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта характеризовалась наличием ожирения у всех носителей данной мутации [24].

Следует отметить влияние кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта на метаболические процессы в периферических тканях. Показано, что пептиды кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта экспрессируются  $\beta$ -клетками островков Лангерганса и способствуют усилению секреции инсулина и ингибируют высвобождения глюкагона, отмечается усиление их экспрессии у пациентов с СД 2-го типа [24]. Это обстоятельство открывает новые возможности для изучения более глубоких механизмов регуляции углеводного обмена.

Интересное исследование проведено J. R. Muñoz-Rodríguez, A. Agarrado, J. Martín-Fernández и соавт. по изучению изменения нейропептидов у лиц с ожирением спустя год после проведения бариатрической операции. Им удалось установить достоверное снижение уровней кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта и фактора роста нервов спустя год после проведения бариатрической операции и соответствующего снижения массы тела. Авторы полагают, что уровни фактора роста нервов и кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта можно рассматривать в качестве потенциальных маркеров эффективности проводимых операций [25].

Бурное развитие исследований в области изучения фактора роста нервов открыли множественность его эффектов. Известно, что фактор роста нервов сыворотки крови положительно коррелирует с индексом массы тела, уровнем общего холестерина, триглицеридов, лептина [26]. Фактор роста нервов участвует в развитии хронических осложнений СД. В некоторых исследованиях показано, что уровень фактора роста нервов достоверно снижался при диабетической ретинопатии, полинейропатии и коррелировал с тяжестью патологических изменений [27]. Введение фактора роста нервов лабораторным крысам с СД, индуцированным инъекцией стрептозоцина, достоверно улучшало клинико-лабораторные показатели при диабетической ретинопатии, полинейропатии, зрительной дисфункции по сравнению с группами контроля [28–30]. Подобное влияние фактора роста нервов в дальнейшем может быть использовано в качестве комплексной терапии лечения осложнений СД.

Особая роль в свете развивающихся нарушений в нейрональной регуляции пубертата на фоне ожирения отводится нейропептиду касспептину. Извест-

но, что касспептин является главным регулятором в обеспечении пульсаторной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона [31]. Экспрессия касспептина в нейронах гипоталамуса зависит от метаболического статуса. Так, у самок мышей с длительным стажем ожирения наблюдается снижение экспрессии мРНК *Kiss1* в гипоталамусе. Гормональный профиль детей пубертатного возраста, имеющих избыточную массу тела, характеризуется повышенным уровнем касспептина, что способствует пролонгации, задержке полового развития [32].

W. J. Song и соавт. установили, что гипергликемия, регистрируемая на ранних этапах развития СД 2-го типа, приводит к повышенной продукции касспептина в печени, который оказывает подавляющее влияние на стимулированную глюкозой секрецию инсулина [33]. Таким образом, касспептин может являться связующим звеном между метаболическими и репродуктивными нарушениями, возникающими на фоне ожирения.

Изучается также роль нейропептида галанина в механизмах нарушения пищевого поведения и метаболических процессах. Галанин синтезируется в паравентрикулярных и миндалевидном ядрах гипоталамуса, связан с множеством регулирующих пищевое поведение нейромедиаторных систем и способствует увеличению потребления пищи, снижению толерантности к глюкозе, а также замедлению основного обмена [34]. В недавнем исследовании S. Asar, A. Paketçi, T. Kütme и соавт. показано его повышение у детей с ожирением (средний возраст:  $11,9 \pm 3,0$  года) по сравнению с контрольной группой, а также отмечены положительные корреляционные связи галанина с инсулином, индексом HOMA (Homeostasis Model Assessment), глюкозой крови натощак и триглицеридами [35]. Очевидно, перспективным является дальнейшее изучение роли галанина в патогенезе развития ожирения.

**Периферическая регуляция энергетического обмена.** Периферическая регуляция пищевых поведенческих реакций реализуется за счет различных гуморальных и нутритивных влияний. Одним из ключевых условий обеспечения адекватной регуляции метаболизма и функций нейроэндокринной системы является поддержание баланса взаимодействия лептина и грелина. Как известно, лептин обеспечивает формирование чувства насыщения, тогда как грелин способствует усилению чувства голода.

Основная роль лептина заключается в регуляции гомеостаза жирных кислот, препятствовании избыточному накоплению жирных кислот органами и тканями, а также поддержании обратной связи между ЦНС и жировой тканью. Источниками синтеза лептина в организме является жировая ткань, однако он также продуцируется скелетными мышцами, эпителием молочных желез и слизистой дна желудка. Размер адипоцита является важным фактором синтеза лептина: крупные жировые клетки содержат гораздо больше гормона, чем мелкие адипоциты. Уровень лептина положительно коррелирует с уровнем медиаторов воспаления, показателями инсулинорезистентности и висцерального ожирения [36]. Помимо объема и качественного состава принимаемой пищи, секреция лептина регулируется рядом других факторов: увеличивается под влиянием глюкокортикоидов, TNF- $\alpha$ , эстрогенов, а снижается посредством  $\beta^3$ -адренэргической активности, андрогенов, свободных жирных кислот, гормона роста, грелина. Концентрация лептина определяется полом и возрастом:

оценка уровней лептина у здоровых мальчиков показала, что его концентрация возрастает до начала пубертата и затем снижается, у девочек — увеличивается на протяжении всего периода полового созревания, снижаясь во время менархе. Это подчеркивает важную роль участия лептина в инициации полового созревания детей.

На фоне приема пищи происходит повышение уровней инсулина и лептина, лептин связывается с рецепторами, экспрессируемыми на поверхности нейронов проопиомеланокортина, стимулируя синтез  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона и угнетая секрецию нейропептида Y. Через рецепторы MC4-R  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон стимулирует центр пищевого насыщения [37]. Кроме того, лептин также является главным стимулятором экспрессии кокаин-амфетамин-регулирующего транскрипта. Таким образом, лептин может стимулировать аппетит через подавление экспрессии генов и биосинтеза нейропептида Y, так и снижать потребление пищи через активацию экспрессии  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона и кокаин- и амфетамин-регулирующего транскрипта в нейронах гипоталамуса.

Однако гиперлептинемия, развивающаяся на фоне ожирения, при длительном ее сохранении способствует развитию лептинорезистентности, что приводит к нивелированию всех регуляторных свойств лептина в отношении пищевого поведения. Дисбаланс в работе нейромедиаторных систем ЦНС также способствует снижению анорексигенного действия лептина [37].

Причины развития лептинорезистентности в настоящее время до конца не ясны.

Недавними исследованиями идентифицированы несколько белковых структур, способных нарушать передачу лептинового сигнала. Наиболее изученным считается супрессор передачи сигналов цитокина (SOCS3), синтезирующейся в гипоталамусе. SOCS3 сдерживает передачу сигналов на рецептор лептина и на другие рецепторы семейства цитокинов. Повреждение SOCS3 препятствует развитию ожирения.

Грелин синтезируется преимущественно в париетальных клетках гипоталамуса и по своим эффектам выступает в роли антагониста лептина. Уровень грелина повышается непосредственно перед приемом пищи и быстро снижается после еды. Грелин способствует усилению синтеза нейропептида Y и агути-родственного пептида и подавляет активность проопиомеланокортиновых/кокаин-амфетамин-регулирующий транскрипт синтезирующих нейронов. Грелин также способствует усилению аппетита за счет стимуляции зон коры головного мозга, участвующих в зрительной обработке, внимании и памяти на вид пищи [39]. Внутривенное введение грелина повышает уровень триглицеридов, холестерина и свободных жирных кислот у крыс, что указывает на его участие в регуляции липидного обмена [40].

Значимым регулятором метаболических процессов также является адипонектин, представляющий собой коллагеноподобный белок, синтезируемый преимущественно в жировой ткани. Адипонектин стимулирует секрецию инсулина, регулирует экспрессию рецепторов инсулина, подавляет глюконеогенез в печени и способствует окислению жирных кислот [41]. Изменения продукции и секреции адипонектина вовлечено в развитие различных метаболических нарушений. Многочисленными исследованиями отмечено снижение продукции адипонектина при ожирении, СД 2-го типа и значительное его повы-

шение при истощении [42]. Механизмы, приводящие к снижению уровня адипонектина на фоне ожирения, в настоящее время до конца не изучены. Предполагается, что к снижению уровня адипонектина может приводить развивающаяся на фоне ожирения гиперпродукция TNF- $\alpha$ , являющегося сильным ингибитором промотора адипонектина [43].

К важным достижениям прошлого столетия можно отнести открытие группы гормонов, регулирующих глюкозозависимый инсулиновый ответ, — инкретинов. В группе инкретинов различают два основных гормона: глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП), вырабатываемый К-клетками тонкого кишечника, и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), синтез которого происходит в L клетках дистальной части тонкого кишечника и проксимальной части толстого кишечника. Высвобождение ГПП-1 и ГИП зависит от пищевых, нейрогенных, гормональных факторов и происходит сразу же после приема пищи. Показано, что повышение уровня глюкозы крови во время приема пищи стимулирует выработку ГИП и ГПП-1, которые, связываясь с рецепторами  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, глюкозозависимо стимулируют выработку инсулина. В условиях низких показателей гликемии активация рецепторов ГИП и ГПП-1 приводит к усилению синтеза глюкагона [44]. ГИП и ГПП-1 подвержены быстрому распаду за счет действия фермента дипептидилпептидазы-4.

У пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, нарушением толерантности к глюкозе и СД 2-го типа регистрируется снижение «инкретинового эффекта», что приводит к развитию гипергликемии. Регуляторная функция инкретинов в отношении модуляции инсулинового ответа стала причиной разработки новых классов препаратов, успешно применяемых у взрослых для лечения ожирения (агонисты ГПП-1) и СД 2-го типа (ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты ГПП-1).

На протяжении десятилетий множество исследований направлено на выяснение роли амилина в патогенезе развития ожирения, метаболического синдрома и СД 2-го типа. Амилин является нейроэндокринным полипептидным гормоном, вырабатываемым  $\beta$ -клетками островков Лангерганса, и совместно секретируется с инсулином в ответ на повышение глюкозы крови [45]. Считается, что связанные с приемом пищи колебания уровня циркулирующего амилина непосредственно отражают изменения в секреции  $\beta$ -клеток. Основными эффектами амилина являются подавление продукции глюкагона, снижение уровня глюкозы крови, снижение потребления пищи и замедление опорожнения желудка. Показано, что амилин способствует снижению синтеза гликогена, усилению гликогенолиза, а также тормозит транспорт и захват глюкозы скелетными мышцами, в печени — блокирует вызванное инсулином подавление выброса глюкозы, что может указывать на его участие в развитии инсулинорезистентности [46]. На фоне длительного сохраняющегося повышения концентрации амилина в  $\beta$ -клетках происходит развитие островкового амилоидоза, приводящего к гибели  $\beta$ -клеток.

**Заключение.** У пациентов с ожирением отмечаются нарушения нейроэндокринной регуляции пищевого поведения, характеризующиеся повышенной активацией анорексигенных и снижением активности анорексигенных нейропептидов и гуморальных факторов.

Последние литературные данные свидетельствуют о важной роли дисфункции серотонинергической

и дофаминергической систем, гиперлептинемии, снижении продукции грелина, «инкретинового эффекта» в формировании нарушений пищевого поведения.

Серотонин- и дофаминергическая системы находятся в тесной взаимосвязи с опиоидной, эндоканнабиноидной системами, в совокупности обеспечивающих формирование чувства удовольствия и положительного подкрепления при приеме сладкой и жирной пищи.

Особое значение имеет нейропептид кассептин, экспрессия которого зависит от метаболического статуса. У детей пубертатного возраста с избыточной массой тела отмечается повышение уровня кассептина, что способствует пролонгации, задержке полового развития.

Широко обсуждаемым вопросом также являются нарушения взаимодействия пептидергических систем проопиомеланокортина, амфетамин-кокаин-регулирующего транскрипта и нейропептида Y, агути-родственного протеина, с преобладанием активности последних.

В меньшей степени в качестве регуляторов пищевого поведения изучены роль орексинов, фактора роста нервов, адипонектина, амилина.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках государственного задания по теме: «Улучшение репродуктивного потенциала подростков на основании изучения нейроэндокринно-иммунных взаимоотношений».

#### References (Литература)

1. Baranov AA. Preventive Pediatrics: A Guide for Physicians. M.: Pediatr, 2015; 744 p. Russian (Баранов А.А. Профилактическая педиатрия: руководство для врачей. М.: ПедиатрЪ, 2015; 744 с.).
2. Van Galen KA, Ter Horst KW, Booij J, et al. The role of central dopamine and serotonin in human obesity: lessons learned from molecular neuroimaging studies. *Metabolism* 2018; (85): 325–39.
3. Naef L, Pitman KA, Borgland SL. Mesolimbic dopamine and its neuromodulators in obesity and binge eating. *CNS Spectr* 2015; 20 (6): 574–83.
4. Kumar M, Chail M. Sucrose and saccharin differentially modulate depression and anxiety-like behavior in diabetic mice: exposures and withdrawal effects. *Psychopharmacology (Berl)* 2019; 236 (11): 3095–110.
5. McCuen-Wurst C, Ruggieri M, Allison KC. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1411 (1): 96–105.
6. Park HJ, Lee SE, Kim HB, et al. Association of obesity with serum leptin, adiponectin, and serotonin and gut microflora in beagle dogs. *J Vet Intern Med* 2015; 29 (1): 43–50.
7. Ojeda-Rodríguez A, Morell-Azanza L, Azcona-Sanjulián MC, et al. Reduced serotonin levels after a lifestyle intervention in obese children: association with glucose and anthropometric measurements. Disminución de los niveles de serotonina tras una intervención de estilo de vida en niños obesos: asociación con glucosa y medidas antropométricas. *Nutr Hosp* 2018; 35 (2): 279–85.
8. Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci* 2010; 13 (5): 635–41.
9. Beeler JA, Faust RP, Turkson S, et al. Low Dopamine D2 Receptor Increases Vulnerability to Obesity Via Reduced Physical Activity, Not Increased Appetitive Motivation. *Biol Psychiatry* 2016; 79 (11): 887–97.
10. Crane JD, Palanivel R, Mottillo EP, et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. *Nat Med* 2015; 21 (2): 166–72.
11. Watanabe H, Nakano T, Saito R, et al. Serotonin Improves High Fat Diet Induced Obesity in Mice. *PLoS One*. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147143> (14 Jan 2016).
12. Ailanen L, Ruohonen ST, Vähätalo LH, et al. The metabolic syndrome in mice overexpressing neuropeptide Y in noradrenergic neurons. *J Endocrinol* 2017; 234 (1): 57–72.
13. Kim YJ, Bi S. Knockdown of neuropeptide Y in the dorsomedial hypothalamus reverses high-fat diet-induced obesity and impaired glucose tolerance in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310 (2): 134–42.
14. Listopadova AP, Petrenko YuV. Neuropeptide Y: physiological role and clinical significance. *Medicine: theory and practice* 2018; (3): 157–62. Russian (Листопадова А.П., Петренко Ю.В. Нейропептид Y: физиологическая роль и клиническое значение. *Медицина: теория и практика* 2018; (3): 157–62).
15. Dodonova SA, Belykh AE, Bobyntsev II. Regulatory Peptides of the Melanocortin Family: Biosynthesis, Reception, Biological Effects. *Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"* 2018; (1): 99–108. Russian (Додонова С.А., Бельых А.Е., Бобынцев И.И. Регуляторные пептиды семейства меланокортинов: биосинтез, рецепция, биологические эффекты. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2018; (1): 99–108).
16. Osipova AA. The role of leptin in the regulation of energy metabolism and the functioning of living organisms. *Environment and Energy* 2019; (2): 55–82. Russian (Осипова А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционирования организмов живой природы. *Окружающая среда и энергетика* 2019; (2): 55–82).
17. Vehapoğlu A, Türkmen S, Terzioğlu Ş. Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone and Agouti-Related Protein: Do They Play a Role in Appetite Regulation in Childhood Obesity? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8 (1): 40–7.
18. Roseberry AG, Stuhman K, Dunigan AI. Regulation of the mesocorticolimbic and mesostriatal dopamine systems by  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone and agouti-related protein. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; (56): 15–25.
19. Ikeda H, Ardianto C, Yonemochi N, et al. Inhibition of opioid systems in the hypothalamus as well as the mesolimbic area suppresses feeding behavior of mice. *Neuroscience* 2015; (311): 9–21.
20. Valbrun LP, Zvonarev V. The Opioid System and Food Intake: Use of Opiate Antagonists in Treatment of Binge Eating Disorder and Abnormal Eating Behavior. *J Clin Med Res*. 2020; 12 (2): 41–63.
21. Gmshinskiy IV, Apryatina SA, Shipelin VA, et al. Neuromediators and neuropeptides: the biomarkers for metabolic disturbances in obesity. *Problems of Endocrinology* 2018; 64 (4): 258–69. Russian (Гмшинский И.В., Априятин С.А., Шипелин В.А. и др. Нейромедиаторы и нейропептиды — биомаркеры метаболических нарушений при ожирении. *Проблемы эндокринологии* 2018; 64 (4): 258–69).
22. Gruden G, Barutta F, Kunos G, et al. Role of the endocannabinoid system in diabetes and diabetic complications. *Br J Pharmacol* 2016; 173 (7): 1116–27.
23. Zink AN, Bunney PE, Holm AA, et al. Neuromodulation of orexin neurons reduces diet-induced adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2018; 42 (4): 737–45.
24. Gilon P. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript: a novel regulator of energy homeostasis expressed in a subpopulation of pancreatic islet cells. *Diabetologia* 2016; 59 (9): 1855–9.
25. Muñoz-Rodríguez JR, Agarrado A, Martín-Fernández J, et al. Cocaine and amphetamine regulated transcript and brain-derived neurotrophic factor in morbid obesity. One-year follow-up after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14 (11): 1732–9.
26. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, et al. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med* 2012; (10): 239–52.
27. Sun Q, Tang DD, Yin EG, et al. Diagnostic Significance of Serum Levels of Nerve Growth Factor and Brain Derived Neurotrophic Factor in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Med Sci Monit* 2018; (24): 5943–50.
28. Mantelli F, Lambiase A, Colafrancesco V, et al. NGF and VEGF effects on retinal ganglion cell fate: new evidence from an animal model of diabetes. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24 (2): 247–53.
29. Lotosh NG, Savel'eva EK, Selishcheva AA, et al. Autoantibodies to neuron-specific proteins S100, GFAP, MBP and NGF in the serum of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Bull Exp Biol Med* 2013; 155 (1): 48–51.

30. Hou Y, Linpei J, Zhang Y, et al. Activation of the NGF/TrkA signaling pathway attenuates diabetic erectile dysfunction. *Oncotarget* 2017; 8 (62): 105692–702.
31. Uenoyama Y, Inoue N, Nakamura S, et al. Central mechanism controlling pubertal onset in mammals: A triggering role of kisspeptin. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2019; (10): 312.
32. Quennell JH, Howell CS, Roa J, et al. Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology* 2011; 152 (4): 1541–50.
33. Song W-J, Mondal P, Wolfe A, et al. Glucagon regulates hepatic kisspeptin to impair insulin secretion. *Cell Metab* 2014; 19 (4): 667–81.
34. Zagoskin PP, Zagoskina IP, Savel'eva NA, et al. Modern Approaches to the Problem of Body Weight Regulation. *Modern technologies in medicine* 2014; 6 (3): 104–17. Russian (Зароскин П.П., Загоскина И.П., Савельева Н.А. и др. Современные подходы к проблеме регуляции массы тела (обзор). *Современные технологии в медицине* 2014; 6 (3): 104–17).
35. Acar S, Paketçi A, Kúme T, et al. Positive correlation of galanin with insulin resistance and triglyceride levels in obese children. *Turk J Med Sci* 2018; 48 (3): 560–8.
36. Duan DM, Jhang JY, Wu S, et al. Modification effect of sex and obesity on the correlation of LEP polymorphisms with leptin levels in Taiwanese obese women. *Mol Genet Genomic Med*. URL: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1113> (8 Jan 2020).
37. Baldini G, Phelan KD. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol* 2019; 241 (1): 1–33.
38. Chumakova GA, Ott AV, Veselovskaya NG, et al. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. *Russian Journal of Cardiology* 2015; 4 (120):107–10. Russian (Чумакова Г.А., Отт А.В., Веселовская Н.Г. и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. *Российский кардиологический журнал* 2015; 4 (120): 107–10).
39. Lv Y, Liang T, Wang G, et al. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. *Biosci Rep*. URL: <http://dx.doi.org/10.1042/BSR20181061> (25 Sep 2018).
40. Nestic DM, Stevanovic DM, Stankovic SD, et al. Age-dependent modulation of central ghrelin effects on food intake and lipid metabolism in rats. *Eur J Pharmacol* 2013; (710): 85–91.
41. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (6): 1321.
42. Al-Hamodi Z, Al-Habori M, Al-Meerri A, et al. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabet Metabol Syndrome* 2014; 6 (1): 99.
43. Parfenova NS, Tanyansky DA. Adiponectin: effects on metabolic and cardiovascular disorders. *Arterial Hypertension* 2013, 19 (1): 84–96.
44. Finan B' et al. Reappraisal of GIP Pharmacology for Metabolic Diseases. *Trends Mol Med* 2016; (22): 359–76.
45. Gupta P, Bala M, Gupta S, et al. Efficacy and risk profile of anti-diabetic therapies: Conventional vs traditional drugs-A mechanistic revisit to understand their mode of action. *Pharmacol Res* 2016; (113): 636–74.
46. Volkov VP. New pancreatic hormones: amylin (literature review). *Universum: medicine and pharmacology*, 2014; 11 (12): 1. Russian (Волков В.П. Новые панкреатические гормоны: амилин (обзор литературы). *Universum: медицина и фармакология* 2014; 11 (12): 1).
47. Bolotova NV, Raigorodskaya NYu, Averyanov AP, et al. Specificities of neuroendocrine-immune status in obese adolescent boys. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2020; 18 (2): 15–22. Russian (Болотова Н. В, Райгородская Н.Ю., Аверьянов А.П. и др. Особенности нейроэндокринно-иммунного статуса мальчиков-подростков с ожирением. *Вопросы детской диетологии* 2020; 18 (2): 15–22).
48. Yanik T, Dominguez G, Kuhar MJ, et al. The Leu34Phe ProCART mutation leads to cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) deficiency: a possible cause for obesity in humans. *Endocrinology* 2006; 147 (1): 39–43.
49. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, et al. The early effect of Roux-en-Y gastric bypass on hormones is involved in body weight regulation and glucose metabolism. *AnnSurg* 2004; (240): 236–42.